

氏 名	田中 裕子
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	第5421号
学位授与年月日	平成21年12月28日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項
学位論文名	Inhaled Nitric Oxide Therapy Decreases the Risk of Cerebral Palsy in Preterm Infants with Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn (新生児遷延性肺高血圧症を合併した早産児における一酸化窒素吸入療法と脳性まひの発症リスク減少効果)
論文審査委員	主 査 教 授 圓藤 吟史 副 査 教 授 井上 正康
	副 査 教 授 山野 恒一

論文内容の要旨

【目的】新生児遷延性肺高血圧症を合併した早産児において、3歳時における脳性まひの発症に関して、一酸化窒素吸入療法と100%酸素療法群の効果を比較検討した。

【方法】1988年1月より1999年12月に出生し大阪府立母子保健総合医療センターに入院した在胎期間34週未満の児で新生児遷延性肺高血圧症を原因とする低酸素性呼吸障害を合併した例を対象とし、回顧的コホート研究を行った。このうち1988年1月より1993年9月に出生した児はすべて100%酸素療法が施行され(100%酸素療法群)、1993年10月より1999年12月に出生した児はすべて一酸化窒素吸入療法が施行された(一酸化窒素吸入療法群)。解析は多重ロジスティック回帰分析にて行った。

【結果】新生児遷延性肺高血圧症を合併した早産児61名のうち26名が3歳までに死亡し4名が転院のため追跡不能であった。解析対象となった3歳時まで生存し得た31名(一酸化窒素吸入療法群16名、100%酸素療法群15名)のうち、3歳時に脳性まひと診断されたのは、それぞれ一酸化窒素吸入療法群2名(12.5%)、100%酸素療法群7名(46.7%)であった。多重ロジスティック回帰分析においても一酸化窒素吸入療法は脳性まひ発症を有意に減少させることが示された。分娩中の母体発熱を補正後、一酸化窒素吸入療法群の脳性まひの発症のオッズ比は、100%酸素療法群を対照とした場合、0.08(95%信頼区間 0.01-0.85)で有意な減少を示した。このモデルにおいて分娩中の母体発熱の代わりに出生体重、アプガースコア(5分)、高頻度振動人工換気療法の使用、サーファクタント療法をそれぞれ加えたモデルにおいても検討した。すべてのモデルにおいて一酸化窒素吸入療法は、100%酸素療法群に対して独立して脳性まひの発症リスクを減少させることが示された。

【結論】一酸化窒素吸入療法は100%酸素療法と比較して、新生児遷延性肺高血圧症を合併した早産児の脳性まひの発症リスクを減少させた。

論文審査の結果の要旨

新生児遷延性肺高血圧症は、生後早期に肺高血圧症が認められ、重症の呼吸障害を呈する疾患である。一酸化窒素吸入療法は選択的に肺動脈血圧を低下させる。本療法が早産児において酸素化を改善させることは報告されているが、神経学的予後を改善させるか否かについて解析された疫学論文はない。新生児遷延性肺高血圧症を合併した早産児に対する一酸化窒素吸入併用療法が脳性まひの発症リスクを減少させるとの仮説を元に、大阪府立母子保健総合医療センターに入院した在胎期間34週未満の児で新生児遷延性肺高血圧症を原因とする低酸素性呼吸障害を合併した例を対象とし、回顧的コホート研究が行われた。

3歳時に脳性まひと診断されたのは、100%酸素に加え一酸化窒素吸入療法が施行された「一酸化窒素吸入療法群」2/16名(12.5%)、100%酸素療法のみが施行された「100%酸素療法群」7/15名(46.7%)であった。多重ロジスティック回帰分析において一酸化窒素吸入療法は脳性まひ発症を有意に減少させることが判明し、分娩中の母体発熱の有無で補正後、一酸化窒素吸入療法群の脳性まひ発症のオッズ比は、100%酸素療法群を対照とした場合、0.08(95%信頼区間 0.01-0.85)で有意な減少が示された。さらに、分娩中の母体発熱の代わりに出生体重、アプガースコア(5分)、高頻度

振動人工換気療法の使用、サーファクタント療法をそれぞれ加えたモデルにおいても、一酸化窒素吸入療法は100%酸素療法群に対して独立して脳性まひの発症リスクを減少させた。

本研究の結果は、生後早期の一酸化窒素吸入療法の開始により低酸素血症の速やかな改善をもたらすことを示している。低酸素血症の速やかな改善は脳白質を保護すると考えられる。

本研究は、一酸化窒素吸入療法が新生児遷延性肺高血圧症を合併した早産児の脳性まひの発症リスクを減少させることを示したものであり、脳性まひ発症予防法として一酸化窒素吸入療法の有効性を証明した画期的な研究である。よって著者は博士（医学）の学位を授与されるに値するものと判定された。